

WO03024916

Title:  
**CRYSTALS OF HYDROXYNOREPHEDRINE DERIVATIVE**

Abstract:

It is intended to provide ethyl --2-[4-[2-[[1S,2R-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl-2,5-dimethylphenoxy]acetate hydrochloride, which has excellent effects of stimulating  $\beta_3$  adrenaline receptor and treating urinary frequency and urinary incontinence and a high storage stability and is practically usable as drugs, crystals thereof and medicinal compositions containing the same.

It is intended to provide ethyl (-)-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl-2,5-dimethylphenoxy]acetate hydrochloride, which has excellent effects of stimulating  $\beta_3$  adrenaline receptor and treating urinary frequency and urinary incontinence and a high storage stability and is practically usable as drugs, crystals thereof and medicinal compositions containing the same.

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年3月27日 (27.03.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/024916 A1(51) 国際特許分類: C07C 217/60,  
A61K 31/216, A61P 13/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08596

(22) 国際出願日: 2002年8月27日 (27.08.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-277345 2001年9月13日 (13.09.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊澤 英俊 (ISAWA, Hidetoshi) [JP/JP]; 〒910-4104 福井県 坂井郡 芦原町温泉3-1011 リヴェール I-101 Fukui (JP). 布袋 之彦 (HOTEI, Yukihiko) [JP/JP]; 〒399-8101 長野県 南安曇郡 三郷村大字明盛1760-1 レシデンシア・フジサワ105 Nagano (JP). 河西 潔 (KASAI, Kiyoshi)

[JP/JP]; 〒919-0453 福井県 坂井郡 春江町江留上中央1-8 ハイムビスターII B-2 Fukui (JP). 曾根原 順一 (SONEHARA, Junichi) [JP/JP]; 〒910-0384 福井県 坂井郡 丸岡町四ツ屋11-10-4 メゾンマエツB21 Fukui (JP). 赤羽 敏 (AKAHANE, Satoshi) [JP/JP]; 〒399-0033 長野県 松本市 笹賀4246 Nagano (JP). 原田 弘 (HARADA, Hiromu) [JP/JP]; 〒399-7411 長野県 東筑摩郡 四賀村中川8054 Nagano (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: CRYSTALS OF HYDROXYNOREPHEDRINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヒドロキシノルエフェドリン誘導体塩酸塩の結晶

(57) Abstract: It is intended to provide ethyl (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl-2,5-dimethylphenoxy]acetate hydrochloride, which has excellent effects of stimulating  $\beta_3$  adrenaline receptor and treating urinary frequency and urinary incontinence and a high storage stability and is practically usable as drugs, crystals thereof and medicinal compositions containing the same.

(57) 要約:

本発明は、優れた $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用、頻尿、尿失禁治療作用を有し、保存安定性に優れ、医薬品として実用に供し得る (一) - 2 - [4 - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 2, 5 - ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル・塩酸塩およびその結晶、ならびにそれらを含む医薬組成物を提供する。

WO 03/024916 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## ヒドロキシノルエフェドリン誘導体塩酸塩の結晶

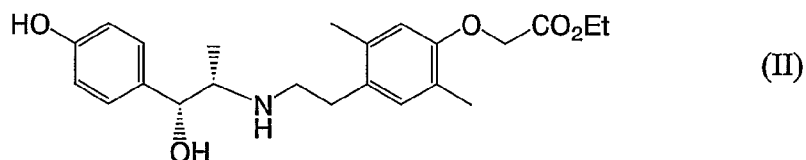
## 5   〔技術分野〕

本発明は、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有し、頻尿、尿失禁治療剤として有用な（－）－2－[4－[2－[[（1S，2R）－2－ヒドロキシ－2－（4－ヒドロキシフェニル）－1－メチルエチル]アミノ]エチル]－2，5－ジメチルフェノキシ]酢酸エチル・塩酸塩、特にその結晶に関する。

10

## 〔背景技術〕

以下の式（II）：

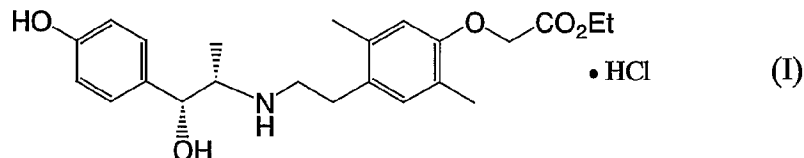


で表される（－）－2－[4－[2－[[（1S，2R）－2－ヒドロキシ－2－（4－ヒドロキシフェニル）－1－メチルエチル]アミノ]エチル]－2，5－ジメチルフェノキシ]酢酸エチルは、本願出願人によりWO 00/02846に開示されており、それ自体、公知な化合物である。この化合物は、優れた $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することが分かっており、頻尿、尿失禁治療剤として有用な化合物である。

化合物（II）は優れた頻尿、尿失禁治療活性を示す一方、WO 00/02846に記載されている製造方法では非晶質の形態でしか製造できなかった。この非晶質形態の化合物（II）は、高純度のものを製造するために煩雑な精製工程を要し、また粘稠であるため固形製剤に製剤化するのが困難であった。さらに化合物（II）は、保存中の安定性が不十分であり、通常の下で長期間保存すると変色し有効成分の含量が低下する問題点があった。それ故、高い保存安定性を有し、医薬品として実用に供し得る化合物（II）の新しい形態が望まれている。

## 〔発明の開示〕

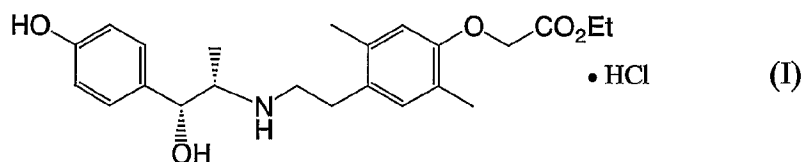
本発明者らは、上記課題を解決すべく化合物 (II) の種々の酸付加塩について鋭意研究を重ねた結果、化合物 (II) の塩酸塩、すなわち、以下の式 (I)



- 5 で表される (−) − 2 − [4 − [2 − [ [ (1 S, 2 R) − 2 − ヒドロキシ − 2 − (4 − ヒドロキシフェニル) − 1 − メチルエチル] アミノ] エチル] − 2, 5 − ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル・塩酸塩が、予想外にも極めて良好な結晶性の化合物として得られることを見出した。さらに本発明者らは、化合物 (I) の結晶について研究を重ねた結果、本発明の結晶が驚くべきことに極めて卓越した保存安定性を有し、医薬品原体として非常に有用であることを見出し、これらの知見に基づき本発明を完成した。

すなわち本発明は、

(1) 式 (I) :



で表される化合物 ;

- 15 (2) 上記式 (I) で表される化合物の結晶 ;
- (3) 粉末 X 線回析による回析パターンが、回折角 (2 θ ± 0.1 度) 8.9、10.2、12.9、14.2、15.6、18.4 および 20.6 度に特徴的なピークを有する上記 (2) に記載の結晶 (以下、A 型結晶と称する) ;
- 20 (4) 粉末 X 線回析による回析パターンが、回折角 (2 θ ± 0.1 度) 7.3、10.1、12.2、14.6、15.9、16.0、18.7 および 21.8 度に特徴的なピークを有する上記 (2) に記載の結晶 (以下、B 型結晶と

称する) ;

(5) 上記(1)～(4)のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物 ;

(6) 頻尿または尿失禁を治療するための上記(5)に記載の医薬組成物 ;

5 (7) 上記(1)～(4)のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含有する頻尿または尿失禁の治療剤 ;

(8) 頻尿または尿失禁の治療剤を製造するための上記(1)～(4)のいずれか一項に記載の化合物の使用 ; および

(9) 上記(1)～(4)に記載の化合物の治療的有効量を投与することを  
10 特徴とする頻尿または尿失禁の治療方法に関する。

〔図面の簡単な説明〕

図1は、実施例2で得られた本発明の化合物(I)のA型結晶の粉末X線回折図である。縦軸はX線の強度(cps)を示し、横軸は回折角( $2\theta$ )を示す。  
15

図2は、実施例3で得られた本発明の化合物(I)のB型結晶の粉末X線回折図である。縦軸はX線の強度(cps)を示し、横軸は回折角( $2\theta$ )を示す。

20 〔発明を実施するための最良の形態〕

本発明の上記式(I)で表される化合物、およびその特定の結晶形であるAおよびB型結晶は、以下のようにして製造することができる。

本発明の原料物質である化合物(II)は、例えば、WO 00/02846中に記載された公知方法に従い非晶質の形態で製造することができる。

25 この化合物(II)を適切な有機溶媒に溶解した溶液に、塩酸または塩化水素を反応させることにより、化合物(I)を結晶性の化合物として得ることができる。

ここで用いられる有機溶媒としては、例えば、エタノール、酢酸エチルなどのカルボン酸エステル類、トルエンなどの炭化水素類、アセトニトリルなどが

挙げられる。これらの有機溶媒は、単独でまたは2種以上組み合わせて使用することができる。

HCl源としては、塩酸を水溶液として用いるか、または上記の有機溶媒に塩化水素ガスを吹き込んだ溶液を用いればよい。

- 5 化合物(I I)と塩酸または塩化水素との反応は直ちに進行するが、化合物(I)の結晶を十分に析出させるのに要する時間は、使用する有機溶媒およびHClの量、晶出温度などの晶析条件によっても異なるが、通常、1～24時間程度かけるのが望ましい。好ましくは約0～約30℃の温度で反応混合物を1～6時間攪拌することにより、化合物(I)が得られる。
- 10 このようにして得られた化合物(I)を適切な溶媒から再結晶することにより、本発明の特定の結晶形である化合物(I)のAおよびB型結晶を製造することができる。

- 例えば、A型結晶は、化合物(I)をエタノールに加熱溶解し、続いて約40～約50℃の温度で攪拌下、必要に応じてt-ブチルメチルエーテル、イソ
- 15 プロパノールまたは水を添加し、約40～約50℃で1～6時間攪拌後、約0～約30℃でさらに1～6時間攪拌することにより得ることができる。

またB型結晶は、化合物(I)をエタノールおよびテトラヒドロフランに加熱溶解し、続いて約40℃で攪拌下、テトラヒドロフランを添加し、添加後、約0～約10℃で1～12時間攪拌することにより得ることができる。

- 20 このようにして得られた化合物(I)のAおよびB型結晶は、図1～2の粉末X線回折チャートに示すように、以下の特徴的な回折ピークによって識別される：すなわち、

- (1) A型結晶は、図1に示すような回折角( $2\theta \pm 0.1^\circ$ ) 8.9'、10.2、12.9、14.2、15.6、18.4および20.6度に特徴的な
- 25 ピークを有する；そして

(2) B型結晶は、図2に示すような回折角( $2\theta \pm 0.1^\circ$ ) 7.3、10.1、12.2、14.6、15.9、16.0、18.7および21.8度に特徴的なピークを有する。

これらの化合物(I)のAおよびB型結晶は、通常の保存条件(例えば、2

5℃、60%相対湿度など)では結晶形が変化することなく長期に保存することができ、かつ化学的に安定である。さらにこれらの結晶は、流動性に優れ、取り扱いが容易であるので製剤化に適している。

- 5 本発明の式(I)で表される化合物は、優れた $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を示し、膀胱排尿筋を弛緩させ、膀胱容量を増加させる作用を有するので排尿障害(例えば、神経性頻尿症、神経因性膀胱機能障害、夜間頻尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性または急性膀胱炎、慢性または急性前立腺炎、前立腺肥大など)における頻尿症、尿失禁、あるいは特発性頻尿症、尿失禁などの治療に用いることができる。

- また本発明の式(I)で表される化合物は、必要に応じて他の排尿障害治療剤と組み合わせて使用することができる。このような排尿障害治療剤としては、例えば、抗コリン剤(例えば、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、フェソテロジン、塩化トロスピウム、KRP-197、YM-905など)；平滑筋弛緩剤(例えば、塩酸フラボキサートなど)； $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト(例えば、塩酸クレンブトロール、フマル酸ホルモテロールなど)； $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト(例えば、塩酸ミドドリン、R-450、GW-515524、ABT-866など)；エストロゲン製剤(例えば、結合型エストロゲン、エストリオール、エストラジオールなど)；抗てんかん薬、抗うつ薬などの中枢神経作用薬(例えば、イミプラミン、レセルピン、ジアゼパム、カルバマゼピンなど)；ニューロキニン受容体アンタゴニスト(例えば、TAK-637、SB-223956、AZD-5106など)；カリウムチャネルオープナー(例えば、KW-7158、AZD-0947、NS-8、ABT-598、WAY-151616など)；バニロイド受容体アゴニスト(例えば、カプサイシン、レジニフェラトキシンなど)；バソプレッシン2受容体アゴニスト(例えば、デスモプレシン、OPC-51803、WAY-141608など)；および $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト(例えば、タムスロシン、ウラピジル、ナフトピジル、シロドシン、テラゾシン、プラゾシン、アルフゾシン、フィデュキソシンおよびAI0-8507Lなど)；GABA受容体アゴニスト(例えば、バクロフェンなど)；セロトニン受容体アンタゴニスト(



例えば、REC-15-3079など)；ドーパミン受容体アゴニスト(例えば、L-ドパなど)またはアンタゴニスト；ヒスタミン受容体アンタゴニストなどの抗アレルギー剤(例えば、トシル酸スプラタスト、ノルアステミゾールなど)；N0合成阻害剤(例えば、ニトロフルルビプロフェンなど)などが挙げられる。

- 5      本発明の式(I)で表される化合物またはその結晶を有効成分として含有する医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができる、経口または非経口的に投与される。
- 10      これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学的に公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより調剤することができる。

- 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である式
- 15      (I)で表される化合物またはその結晶の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり約0.01mg～約100mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり約0.003mg～約30mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

- 20      本発明の式(I)で表される化合物またはその結晶と、他の排尿障害治療薬とを組み合わせる場合、これらの有効成分を別々にまたは同時に、薬理的に許容される賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などと混合し、医薬組成物として経口または非経口的に投与することができる。このとき有効
- 25      成分を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化したものを、別々に、同時に、または時間差をおいて同一対象に投与してもよい。

〔実施例〕

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

尚、各結晶形の粉末X線回折データは、株式会社リガクのX線回折装置R I N T 1 4 0 0を用いて測定した（測定条件；C u K  $\alpha$ 線、管電圧3 0 k V、管電流1 0 0 m A）。各結晶の融点は、微量融点測定装置M P - J 3（柳本製作所）により測定した。本発明の原料物質である化合物（I I）は、W O 0 0 / 0 2 8 4 6 中の実施例2に記載された方法に従い製造した。

（参考例1）

10 (一) - 2 - [ 4 - [ 2 - [ [ ( 1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 2, 5 - ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル（化合物（I I））

2 - [ 4 - ( 2 - プロモエチル) - 2, 5 - ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル（1 8. 1 g）、（1 R, 2 S）- p - ヒドロキシノルエフェドリン（8. 0 g）およびN, N - ジメチルホルムアミド（4 5 g）の混合物にジイソプロピルアミン（7. 2 6 g）を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下、1 0 0 °Cで1 時間3 0 分攪拌した。室温まで冷却後、反応液に酢酸エチル（1 4 0 g）および水（6 0 g）を加え、有機層を分離した。水層をさらに酢酸エチル（7 2 g）で抽出した。合わせた有機層を水、食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下溶媒を留去し、粗生成物（2 7. 8 g）を得た。この粗生成物のうち1 5 gをカラムクロマトグラフィー（アミノプロピルシリカゲル4 0 0 g、溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール（2 0 / 1））により精製し、無色非晶質形態の（一） - 2 - [ 4 - [ 2 - [ [ ( 1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 2, 5 - ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル（4. 4 8 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (C D C l  $_3$ )  $\delta$  p p m : 0.98 (3H, d, J=6.1Hz), 1.33 (3H, t, J=7.0Hz), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.6-3.0 (5H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0Hz), 4.50 (1H, d, J=5.5Hz), 4.61 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.69 (2H,

d, J=8.5Hz), 6.78 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz)

(実施例 1)

(-) - 2 - [ 4 - [ 2 - [ [ (1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 -  
5 ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 2, 5 - ジメ  
チルフェノキシ] 酢酸エチル・塩酸塩 (化合物 (I))

2 - [ 4 - (2 - ブロモエチル) - 2, 5 - ジメチルフェノキシ] 酢酸エチ  
ル (23 g)、(1 R, 2 S) - p - ヒドロキシノルエフェドリン (10 g)  
、ジイソプロピルアミン (9.1 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (  
10 56 g) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱攪拌した。反応液を  
室温まで冷却し、酢酸エチル (180 g) および水 (75 g) を加えた。有機  
層を分離し、水層を酢酸エチル (90 g) で抽出した。合わせた有機層を水、  
食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下溶媒留  
去し、残渣にトルエン (38.5 g) を加えた。この溶液に、氷冷下、30重  
15 量%塩化水素含有エタノール (6.1 g) を加え、結晶化させるため室温で2  
時間攪拌した。析出した結晶を集め、減圧下、60℃で約6時間乾燥し、化合  
物 (I) (15 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.98 (3H, d, J=6.1Hz), 1.33 (3  
H, t, J=7.0Hz), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.6-3.0 (5H, m), 4.30 (2H,  
20 q, J=7.0Hz), 4.50 (1H, d, J=5.5Hz), 4.61 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.69  
(2H, d, J=8.5Hz), 6.78 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz)

(実施例 2)

(-) - 2 - [ 4 - [ 2 - [ [ (1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 -  
25 ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 2, 5 - ジメ  
チルフェノキシ] 酢酸エチル・塩酸塩の A 型結晶

実施例 1 で得られた化合物 (I) (17.0 g) およびエタノール (130  
g) の混合物を 70℃に加熱し、完全に溶解するまで攪拌した。不溶物をろ過  
後、ろ液を 40℃まで冷却し、A 型結晶の種晶を投入し、40℃で1時間30

分攪拌し結晶を析出させた。続いて *t*-ブチルメチルエーテル (68 g) を加え、さらに1時間攪拌した。懸濁液を 20℃まで冷却後、*t*-ブチルメチルエーテル (58 g) を加え終夜室温で静置した後、氷冷下で3時間攪拌し、析出した結晶を集めた。減圧下、60℃で一夜乾燥し、13.0 g の結晶を得た。

- 5 この結晶の粉末X線回折図は図1に示す通りであり、A型結晶であることが確認された。

融点 ; 194 ~ 196℃

### (実施例3)

- 10 (一) - 2 - [ 4 - [ 2 - [ [ (1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチルエチル] アミノ] エチル] - 2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル・塩酸塩のB型結晶

- 実施例1で得られた化合物 (I) (100 mg)、エタノール (245 μL) およびテトラヒドロフラン (450 μL) の混合物を75℃に加熱し、完全  
15 に溶解するまで攪拌した。この溶液を40℃まで冷却した後、テトラヒドロフラン (1.6 mL) を添加し、直ちに氷浴で冷却後、同温度で7時間攪拌した。室温で終夜静置後、氷冷下2時間攪拌し、析出した結晶を集めた。減圧下、60℃で一夜乾燥し、60.5 mg の結晶を得た。この結晶の粉末X線回折図は図2に示す通りであり、B型結晶であることが確認された。

- 20 融点 ; 177 ~ 179℃

### (安定性試験)

実施例2で得られたA型結晶、実施例3で得られたB型結晶および参考例1で得られた非晶質形態の化合物 (II) を60℃に保存し、安定性を調べた。

- 25 被験化合物の残存率をHPLCにより測定し、外観の変化を調べた。

〔表 1〕

	実施例 2 A 型結晶		実施例 3 B 型結晶		参考例 1	
保存期間	初期	7 日	初期	7 日	初期	7 日
残存率(%)	100	100	100	99.9	100	40.0
外観	白色	同左	白色	同左	無色	黄褐色

その結果は表 1 に示した通りであり、本発明の A および B 型結晶は、非晶質形態の化合物（I I）と比べて、外観の変化もなく、優れた保存安定性を示した。

5

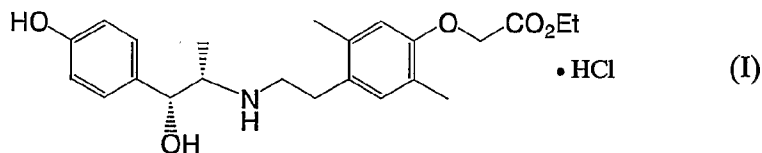
## 〔産業上の利用可能性〕

本発明の式（I）で表される化合物は、優れた  $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用、頻尿・尿失禁治療作用を有するので医薬品として有用である。また本発明の式（I）で表される化合物は、極めて良好な結晶性を示し、簡便な精製

10 操作により容易に高純度とすることができるので工業的生産に好適である。またその特定の結晶形である本発明の A および B 型結晶は、顕著に優れた保存安定性を有し、流動性、取り扱い性に優れているので製剤化に適している。

## 請求の範囲

1. 式 (I) :



で表される化合物。

5

2. 請求項 1 に記載の化合物の結晶。

3. 粉末 X 線回折による回折パターンが、回折角 ( $2\theta \pm 0.1$  度) 8.9、10.2、12.9、14.2、15.6、18.4 および 20.6 度に特徴的なピークを有する、請求項 2 に記載の結晶。

10

4. 粉末 X 線回折による回折パターンが、回折角 ( $2\theta \pm 0.1$  度) 7.3、10.1、12.2、14.6、15.9、16.0、18.7 および 21.8 度に特徴的なピークを有する、請求項 2 に記載の結晶。

15

5. 請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

6. 頻尿または尿失禁を治療するための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

20

7. 請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含有する頻尿または尿失禁の治療剤。

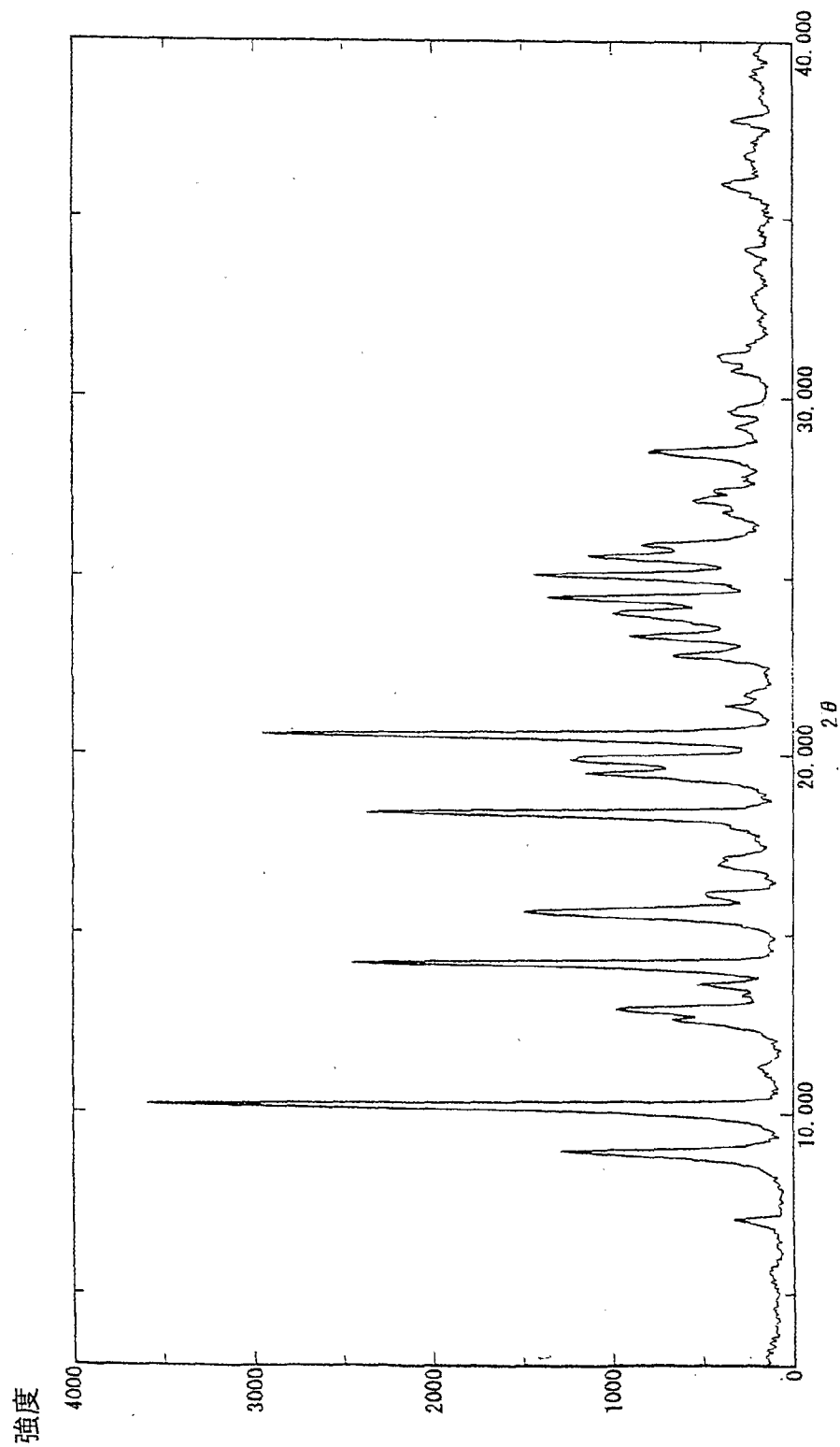
8. 頻尿または尿失禁の治療剤を製造するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

25

9. 請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療的有効量を投与することを特徴とする、頻尿または尿失禁の治療方法。

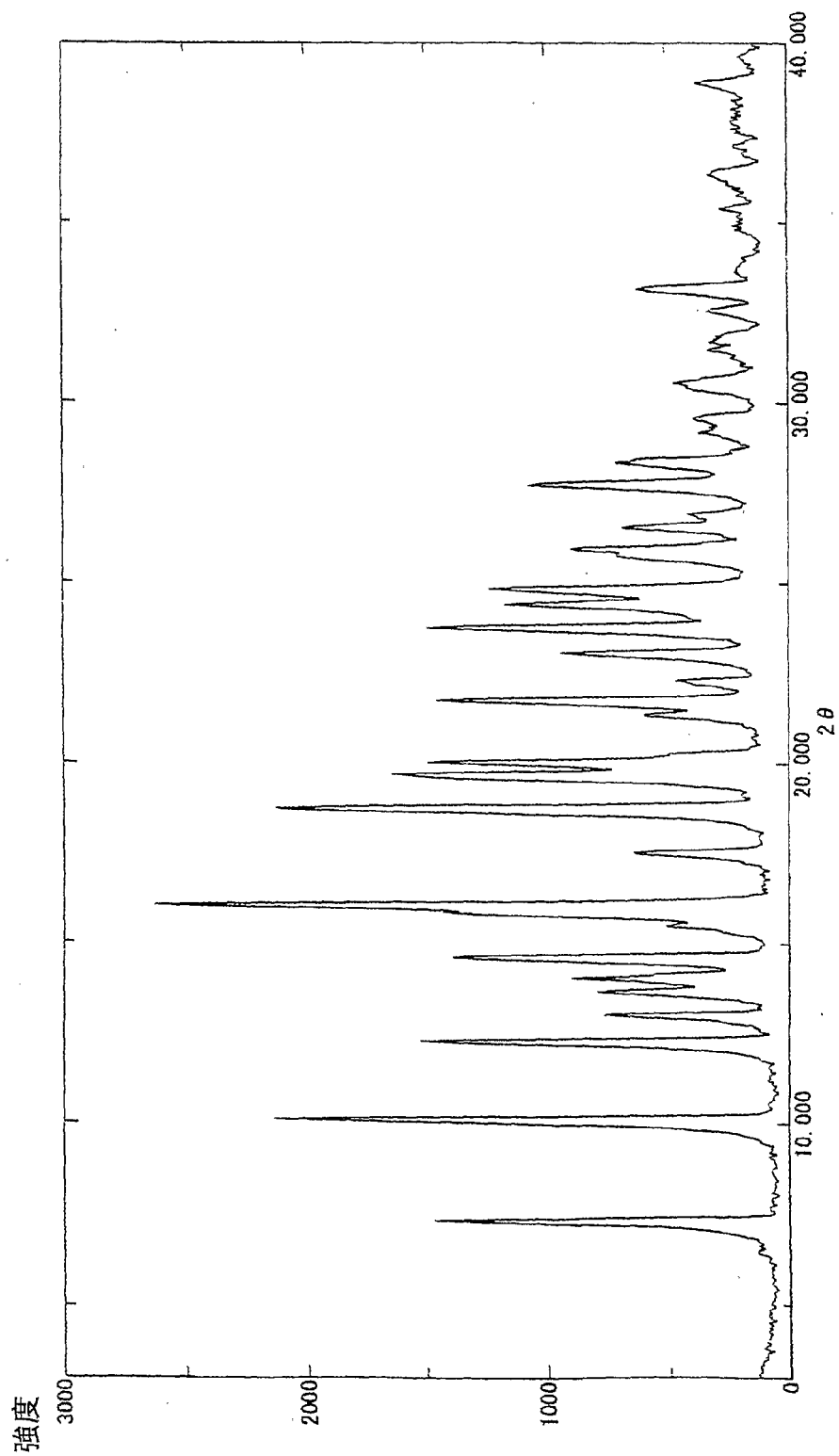
1/2

第1図





第2図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08596

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C217/60, S61K31/216, A61P13/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C217/60, A61K31/216, A61P13/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 00/02846 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 January, 2000 (20.01.00), & EP 1095932 A1	1-2, 5-8 2, 5-8 3-4
Y A	JP 2000-212137 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 August, 2000 (02.08.00), (Family: none)	2, 5-8 3-4
Y A	JP 2000-212138 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 August, 2000 (02.08.00), (Family: none)	2, 5-8 3-4
Y A	JP 2000-212139 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 August, 2000 (02.08.00), (Family: none)	2, 5-8 3-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 November, 2002 (27.11.02)Date of mailing of the international search report  
24 December, 2002 (24.12.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08596

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It's pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provision of Article 17(2)(a)(i) of (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08596

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulation under the PCT, to make an international search.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C217/60, A61K31/216, A61P13/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C217/60, A61K31/216, A61P13/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	WO 00/02846 A1 (Kissei Pharmaceutical Co.) 2000.01.20 & EP 1095932 A1	1-2, 5-8 2, 5-8 3-4
Y A	JP 2000-212137 A (キッセイ薬品工業株式会社) 2000.08.02 (ファミリーなし)	2, 5-8 3-4
Y A	JP 2000-212138 A (キッセイ薬品工業株式会社) 2000.08.02 (ファミリーなし)	2, 5-8 3-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.11.02

国際調査報告の発送日

24.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査を行うことができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C. (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 2000-212139 A(キッセイ薬品工業株式会社)2000.08.02 (ファミリーなし)	2, 5-8 3-4